

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 767 070

②① N° d'enregistrement national : 97 10190

⑤① Int Cl⁶ : B 01 J 13/22

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 08.08.97.

③① Priorité :

⑦① Demandeur(s) : PARIS LAURENCE — FR.

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 12.02.99 Bulletin 99/06.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥① Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦② Inventeur(s) : PARIS LAURENCE et VIAUD
FABRICE.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : DELHAYE.

⑤④ COMPOSITION VISQUEUSES AQUEUSES, LIMPIDES OU NON, POUR LA FABRICATION DE CAPSULES
MOLLES ET DE CAPSULES DURES, ET PROCÉDE DE FABRICATION DE FILMS POUR DE TELLES
CAPSULES.

⑤⑦ L'invention concerne des compositions visqueuses
aqueuses, limpides ou non, destinées à la réalisation de
films pour capsules molles ou dures (gélules).

Ces compositions sont notamment remarquables en ce
que l'agent gélifiant unique est un carraghénane dont la pro-
portion dans le milieu est liée à la présence d'ions alcalins
ou alcalino-terreux, l'élasticité du film étant obtenue par l'in-
troduction ou non d'un agent plastifiant, son délitement contrôlé
par l'incorporation ou non d'un tensio-actif, sa
conservation assurée ou non par l'addition de conserva-
teurs, lui permettant ainsi de contenir des solutions aqueu-
ses.

L'invention concerne également un procédé de fabrica-
tion de films pour de telles capsules.

Applications: domaine pharmaceutique, cosmétique et
diététique.

BEST AVAILABLE COPY

FR 2 767 070 - A1



- 1 -

La présente invention concerne le domaine pharmaceutique, cosmétique et diététique et a pour objet la réalisation de films purs de carraghénanes pour la fabrication de gélules ou capsules dures et molles.

5 Actuellement la tunique des gélules et des capsules est à base de gélatine soit utilisée pure (gélules) ou en association avec différentes substances, glycérine, sorbitol etc... dans le cas des capsules molles.

Or en raison des problèmes potentiels que peut
10 présenter l'origine de la gélatine, en majorité issue d'os de bovins, la maladie dite de la "vache folle", ou BSE (Bovin Spongiform Encéphalite), fait que l'intérêt de pouvoir substituer un tel produit devient crucial.

Un certain nombre de produits ayant des propriétés
15 gélifiantes ou formant des solutions pseudo-colloïdales ont été testés tel que les amidons, les celluloses, et les hydrocolloïdes tels que les alginates, les pectines, les gommes xanthane etc...

Les résultats obtenus ont été peu concluant dans le
20 cas des capsules dures et molles, hormis les dérivés cellulosiques tel que l'hydroxypropylméthylcellulose pour la fabrication des gélules.

Un certain nombre de travaux ont été effectués et ont donné lieu à des brevets. Parmi ceux-ci, les brevets
25 japonais n°09025228, n°62289530, n°61010508 et américain n°5342626 font mention des carraghénanes comme substitut de la gélatine. Or, dans tous les cas, ils se retrouvent en association avec un autre agent gélifiant tels que les manannes, les galactomanes, l'agar, etc... et à des
30 concentrations relativement faibles de l'ordre de 1 à 2 %. Les brevets américain n°5342626 et japonais n°60012943 ne font mention que des carraghénanes Kappa alors qu'il est reconnu que les films obtenus à partir de ce type de
35 : phénomène de synérèse allant à l'encontre de la fabrication de capsules molles ou dures.

L'objet de la présente invention est de réaliser la

substitution du film de gélatines molles et dures par une tunique à base d'un produit totalement d'origine naturelle et très utilisé dans le domaine agro-alimentaire, les carraghénanes employés comme seul agent gélifiant de la composition de la tunique. Elle est basée sur le fait que les carraghénanes chauffés entre 50° C et 100° C, ont, en refroidissant, la propriété de se gélifier et de donner naissance à des films plus ou moins cassant en fonction du type de carraghénanes utilisés. Le type Iota retenu dans la présente invention ne présente pas le phénomène de synérèse et conduit à des films présentant une certaine élasticité requise pour la fabrication de capsules molles. L'addition d'un certain nombre de substances font que les films obtenus présentent des caractéristiques physiques similaires à ceux de la gélatine tant sur le plan de l'élasticité, de l'épaisseur des films, du temps de désagrégation, de la soudure des films, que sur le plan de leur aspect : films transparents, pouvant être colorés et de découpes variables.

Les carraghénanes sont connus depuis plus de 600 ans dans le domaine médical et en alimentation en particulier pour leur propriété originale qui consistait à gélifier le lait par simple chauffage. Ce sont des polysaccharides, polymères du galactose plus ou moins sulfatés.

Les carraghénanes pouvant être utilisés dans la présente invention sont, en général, extraits à partir de différentes algues : *Chondrus crispus*, *Gigartina stellata*, *Gigartina acicularis*, *Gigartina skottsbergii*, *Gigartina pistillata*, *Gigartina chamissoi*, *Iridea*, *Eucheuma cottoni*, *Eucheuma spinosum*.

Le procédé d'extraction mis en oeuvre conduit à différents types de carraghénanes dont le squelette de base est une chaîne de D-galactoses liés alternativement en α -(1-3) et β -(1-4).

Les différentes qualités sont dues à la quantité et à la position des sulfates et à la présence ou non d'un pont 3, 6 anhydro sur le galactose lié en 1 et 4.

- 3 -

Les différents types de carraghénanes pouvant être utilisés dans la présente invention sont :

- les carraghénanes Iota ;
 - les carraghénanes Lambda ;
 - 5 - les carraghénanes Mu ;
 - les carraghénanes Nu ;
- les deux derniers étant en plus faible quantité.

Les proportions des différents composés varient en fonction de l'espèce de l'algue.

- 10 Les différents carraghénanes se différencient par la proportion des groupements soufrés présents sur le squelette de base de la molécule.

Les formes Lambda présentent beaucoup de groupements soufrés et les formes Iota sont
15 intermédiaires.

Les formes Mu et Nu sont en plus faibles quantités et sont considérées comme des impuretés diminuant l'effet gélifiant des formes Iota.

- La forme Lambda ne présente pas de propriétés—
20 gélifiantes mais épaississantes.

Les carraghénanes peuvent être utilisés seuls ou en association avec d'autres polysaccharides tels que la gomme xanthane, les alginates, la caroube, les pectines ou des protéines comme la gélatine. Les carraghénanes Iota objet
25 de la présente invention sont utilisés sans l'addition d'un autre agent gélifiant.

- La proportion de carraghénanes purs à mettre en oeuvre pour obtenir le même résultat qu'avec la gélatine peut varier de 0,5 % à 50 % par rapport au volume final de
30 solution. Le véhicule utilisé est l'eau ou un mélange hydroalcoolique dont la proportion en alcool varie de 0 à 50%.

Les agents favorisant la solubilisation des carraghénanes appartiennent à la classe des alcalins et des
35 alcalino-terreux : sodium, calcium, potassium, etc... et sont introduits dans le milieu :

- sous forme de sels des acides chlorhydrique, sulfurique,

- 4 -

nitrique, phosphorique, citrique et dérivés ;
- sous forme d'hydroxydes.

La proportion d'ions alcalins et alcalino-terreux pouvant être introduite dans le milieu varie entre 0 et 50 % par rapport au volume final de solution.

L'élasticité des films est obtenue par l'utilisation de plastifiants qui appartiennent à la classe des polyols : glycérol, sorbitol, mannitol, xylitol, polyoxyéthylène glycol 400 à 6000, etc...

10 La quantité de ces substances introduites dans la solution de carraghénanes est telle que le coefficient d'élasticité du film peut varier de 1 à 5 (1 à 5 fois la longueur initiale). La quantité de ces substances pouvant être introduites dans le milieu varie entre 0 et 30 % par
15 rapport au volume final de solution.

L'obtention d'un temps de délitement défini du film est contrôlée par l'introduction de tensio-actifs dans le milieu. Les tensio-actifs utilisés dans la présente invention peuvent être

20 - soit non ioniques. Ce sont :

- des esters de sorbitane : polysorbates, spans, tweens, etc...

- des acides gras polyéthoxylés : stéarate de PEG 8 au stéarate de PEG 100 ;

25 - des alcools gras polyéthoxylés : mélange d'éther de monolaurate de PEG ayant de 4 à 23 groupes oxyéthylènes sur la chaîne polyoxyéthylénique, etc...

- des esters de glycol : stéarate de méthylglycol ;

- des esters de glycérol : monostéarate de
30 glycérol ; etc...

- des esters de PEG ;

- des esters de saccharose ;

- des éthers d'alcool gras et de PEG : Brij ;

- des éthers d'alkyl phénol et de PEG ;

35 - des tensio-actifs présentant une fonction amide tels que :

- monoéthanolamide d'acide gras de coprah,

- 5 -

d'acide laurique, etc...

- diéthanolamide d'acide myristique, d'acide laurique, etc...

- mono-isopropanolamine d'acide laurique.

5 - soit ioniques. Ce sont :

- des dérivés sulfatés : le laurylsulfate de sodium et ses dérivés ;

- des dérivés sulfonés : dodécylsulfosuccinate de sodium et ses dérivés ;

10 - des ammoniums quaternaires : chlorure de cétyltriméthylammonium, laurylpyridinium, distéaryldiméthylammonium, etc...

- soit amphotères. Ce sont : bétaine d'ammonium d'alkyldiméthyle de coprah, dérivés d'amides d'acide gras à
15 structure bétainique, acide lauryl- β -iminodipropionique et ses dérivés, acide lauryl-myristyl- β -aminopropionique et ses dérivés, etc...

La quantité de ces substances introduites dans la solution de carraghénanes est telle que le temps de
20 désagrégation peut varier de 3 minutes à 8 heures. Ces quantités peuvent varier de 0 % à 20 % par rapport au volume final de solution.

Des adjuvants de fabrication tels que des conservateurs, des colorants et opacifiants peuvent être
25 introduits dans la solution de carraghénanes. La proportion de conservateurs peut varier de 0 à 10 % par rapport au volume final de solution. Les colorants peuvent être hydrosolubles ou fixés sur une laque d'alumine ou sur tout autre support. Le taux optimum requis se situe entre 0,01 et
30 5 % pour les colorants et de 1 à 10 % pour les opacifiants par rapport au volume final de solution.

Les solutions ainsi réalisées présentent une viscosité comprise entre 200 et 1.000.000 millipascals. A partir de ces solutions, des films peuvent être réalisés qui
35 présentent une épaisseur au moment de la coulée de l'ordre de 0,5 à 4,0 mm d'épaisseur.

Après séchage les films présentent une épaisseur

s'échelonnant entre 0,2 et 2,0 mm d'épaisseur. Leur pouvoir de rétraction après séchage se situe entre 0 et 50 %. Les films ainsi obtenus pour la fabrication soit des gélules soit des capsules molles peuvent contenir des poudres, des solutions et des suspensions dont les véhicules sont constitués par :

- des huiles : huile d'arachide, de tournesol, d'olive... et de type labrafil ;
- des polyoxyéthyléneglycol : PEG 400, 600 etc...
- 10 - des propylène glycols ;
- des émulsionnants : polysorbates, lécithine de soja ;
- des agents de suspension comme des huiles hydrogénées ;
- des solutions aqueuses contenant un ammonium quaternaire.

15 La présente invention porte également sur le procédé de fabrication des films. selon le procédé de R.P SCHERER. Réalisée à chaud, la fabrication de ces films comporte trois étapes, à savoir :

- la préparation de la solution aqueuse des
- 20 différents constituants : agents de solubilisation, plastifiants, tensio-actifs, conservateurs et colorants ;
- le gonflement des carraghénanes dans la solution de base ;
- et la dispersion si nécessaire, de l'opacifiant
- 25 et de l'agent colorant fixé sur un support.

A une température s'échelonnant entre 40 et 100° C, dans une cuve inox double paroi contenant la solution aqueuse de base, les carraghénanes sont introduits sous vide et sous vive agitation. Ils sont laissés gonfler sous

30 agitation avec un temps de gonflement variant en fonction de la composition de la solution de base. Les opacifiants et les colorants sont ensuite ajoutés.

La solution ainsi obtenue est destinée à la réalisation de gélules ou de capsules molles.

35 Dans le premier cas, la solution doit être maintenue à une température comprise entre 50 et 100 ° C lors du trempage des doigts.

Dans le cas des capsules molles, la température de coulée de la solution pour l'obtention des films doit être maintenue entre 50 et 100°C. La température de refroidissement des films doit être comprise entre 10 et 5 70° C. La température de fermeture des capsules doit être comprise entre 50 et 100° C.

Les exemples de réalisation figurant ci-après sont des formules possibles de compositions selon l'invention données à titre non limitatif .

10 Exemple n° 1

Carraghénanes.....	15 g
Chlorure de sodium.....	3 g
Glycérine.....	15 g
Eau.....	132 g

15

Exemple n° 2

Carraghénanes.....	15.0 g
Hydroxyde de sodium.....	1.8 g
Glycérine.....	7.5 g

20 Eau..... 140,7 g

Exemple n° 3

Carraghénanes.....	15.00 g
Hydroxyde de sodium.....	1.80 g
25 Glycérine.....	7.50 g
Jaune orangé S.....	0.05 g
Eau.....	140.65 g

Exemple 4

30 Carraghénanes.....	15.00 g
Hydroxyde de sodium.....	1.80 g
Glycérine.....	7.50 g
Polysorbate 80.....	1.50 g
Eau.....	139.20 g

35

Exemple 5

Carraghénanes.....	15.00 g
--------------------	---------

- 8 -

Chlorure de potassium.....	2.00 g
Glycérine.....	7.50 g
Polysorbate 80.....	1.50 g
Parahydroxybenzoate de méthyle sodé.....	0.12 g
5 Parahydroxybenzoate de propyle sodé.....	0.03 g
Eau.....	139.05 g

Ainsi, dans une cuve de 500 litres à double paroi en inox, pourvue d'un système d'agitation et de vide:

- on introduit 139,05 kg d'eau, le chlorure de
10 potassium, le polysorbate 80, la glycérine et les conservateurs,

- on porte la température à 90° C - 100° C,

- on fait le vide et on introduit les carraghénanes sous agitation tout en maintenant la température entre 90° C
15 et 100° C (la vitesse d'agitation est de l'ordre de 1200 à 5000 tr/min et de préférence 2000 tr/min),

- et on maintient l'agitation jusqu'à obtention d'une masse plus ou moins visqueuse.

La solution de carraghénanes ainsi obtenue est
20 ensuite transférée vers les machines de fabrication de gélules ou de capsules molles où la température de stockage est maintenue entre 50° C et 90° C.

Pour la formation des capsules molles, la température requise pour le scellage est maintenue entre 60°
25 C et 90° C.

REVENDICATIONS

1. Compositions visqueuses aqueuses, limpides ou non, destinées à la réalisation de films pour capsules molles ou dures (gélules), **CARACTERISEES EN CE QUE** l'agent
5 gélifiant unique est un carraghénane de forme Iota dont la proportion dans le milieu est liée à la présence d'ions alcalins ou alcalino-terreux, l'élasticité du film étant obtenue par l'introduction d'un agent plastifiant, son délitement contrôlé par l'incorporation d'un tensio-actif,
10 sa conservation assurée par l'addition de conservateurs, lui permettant ainsi de contenir des solutions aqueuses.

2. Compositions visqueuses aqueuses selon la revendication 1, **CARACTERISEES EN CE QUE** la proportion d'agent gélifiant s'échelonne de 0,5 à 50 %.

15 3. Compositions visqueuses aqueuses selon la revendication 1, **CARACTERISEES EN CE QUE** l'agent de solubilisation est un ion alcalin ou alcalino-terreux du type sodium, calcium, potassium, etc...

4.—Compositions visqueuses aqueuses—selon la
20 revendication 1, **CARACTERISEES EN CE QUE** la proportion d'ions alcalins ou alcalino-terreux varie de 0 à 50 %.

5. Compositions visqueuses aqueuses selon la revendication 1, **CARACTERISEES EN CE QUE** l'agent plastifiant est un polyol du type sorbitol, glycérine,
25 mannitol, xylitol, lactitol, polyoxyéthylène glycols, propylène glycol.

6. Compositions visqueuses aqueuses selon la revendication 1, **CARACTERISEES EN CE QUE** la proportion d'agent plastifiant varie de 0 à 30 %.

30 7. Compositions visqueuses aqueuses selon la revendication 1, **CARACTERISEES EN CE QUE** le tensio-actif assurant le contrôle du délitement du film appartient aux-- classes des tensio-actifs ioniques, non ioniques et amphotères.

35 8. Compositions visqueuses aqueuses selon la revendication 1, **CARACTERISEES EN CE QUE** la teneur en tensio-actif varie de 0 à 20 %.

9. Compositions visqueuses aqueuses selon les revendications 1 et 3, **CARACTERISEES EN CE QUE** l'ion alcalin ou alcalino-terreux est introduit sous forme d'un hydroxyde ou d'un sel de l'acide chlorhydrique, sulfurique, nitrique, phosphorique, citrique et dérivés.

10. Compositions visqueuses aqueuses selon l'ensemble des revendications 1 à 9, **CARACTERISEES EN CE QUE** des adjuvants de conservation et de coloration sont introduits.

11. Compositions visqueuses aqueuses selon la revendication 10, **CARACTERISEES EN CE QUE** la teneur en conservateurs s'échelonne de 0 à 10 % du volume final.

12. Compositions visqueuses aqueuses selon la revendication 10, **CARACTERISEES EN CE QUE** la teneur en colorants s'échelonne de 0,01 à 5 % du volume final.

13. Compositions visqueuses aqueuses selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, **CARACTERISEES EN CE QUE** les liquides susceptibles être contenus dans les capsules sont de nature aqueuse.

14. Procédé de fabrication de films à partir de compositions visqueuses selon l'ensemble des revendications 1 à 15, **CARACTERISEES EN CE QU'IL** consiste :

- à réaliser à chaud une solution hydrocolloïdale par dispersion sous vide des carraghénanes seuls ou en association, dans une solution aqueuse ou hydroalcooliques contenant des ions alcalins ou alcalino-terreux, un plastifiant et un tensio-actif,

- à maintenir cette solution entre 50 et 90°C pendant le stockage,

- et à réaliser les films pour gélules et capsules molles avec un température de scellage maintenue entre 50 et 90°C.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 548017
FR 9710190

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
Y	EP 0 592 130 A (JAPAN ELANCO COMPANY LTD.,JP) * le document en entier * ---	1-14
Y	EP 0 714 656 A (JAPAN ELANCO COMPANY LTD.,JP) * le document en entier * ---	1-14
Y	US 5 264 223 A (T. YAMAMOTO ET AL.) * le document en entier * ---	1-14
Y,D	US 5 342 626 A (P. E. WINSTON ET AL.) * le document en entier * ---	1-14
Y,D	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 126, no. 15, 14 avril 1997 Columbus, Ohio, US; abstract no. 203755, XP002063534 * abrégé * & JP 09 025 228 A (EISAI LTD. CO.,JP) 28 janvier 1997 ---	1-14
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 110, no. 3, 16 janvier 1989 Columbus, Ohio, US; abstract no. 22572, XP002063535 * abrégé * & JP 63 164 858 A (UNICOLLOID KK,JP) 8 juillet 1988 --- -/--	1-14
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.C.L.6)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
27 avril 1998		Scarponi, U
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intermédiaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

1

EPO FORM 1503 00.02 (04/01/93)

INSTITUT NATIONAL

de la

PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheN° d'enregistrement
nationalFA 548017
FR 9710190

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
Y,D	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 103, no. 5, 5 août 1985 Columbus, Ohio, US; abstract no. 36401, XP002063536 * abrégé * & JP 60 012 943 A (AJINOMOTO CO. INC.,JP) 23 janvier 1985 ---	1-14
Y,D	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 109, no. 18, 31 octobre 1988 Columbus, Ohio, US; abstract no. 156270, XP002063537 * abrégé * & JP 62 289 530 A (EISAI CO. LTD.,JP) 16 décembre 1987 * page 8 *	1-14
Y,D	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 104, no. 25, 23 juin 1986 Columbus, Ohio, US; abstract no. 223917, XP002063538 * abrégé * & JP 61 010 508 A (MITSUBISHI ACETATE CO. LTD.,JP) 18 janvier 1986 -----	1-14
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
27 avril 1998		Scarponi, U
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intermédiaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

1

EPO FORM 1502 02.92 (P04C13)

..... **PAGE BLANK** (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)